

PCT

WELTOORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM

Internationales Büro

INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICH NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE  
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)



(51) Internationale Patentklassifikation 6 : <b>A61K 9/06, 9/16</b>		A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: <b>WO 96/29056</b>  (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: <b>26. September 1996 (26.09.96)</b>
<p>(21) Internationales Aktenzeichen: <b>PCT/AT96/00048</b></p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: <b>14. März 1996 (14.03.96)</b></p> <p>(30) Prioritätsdaten: <b>A 475/95 17. März 1995 (17.03.95) AT</b></p> <p>(71) Anmelder (<i>für alle Bestimmungsstaaten ausser US</i>): <b>GEBRO BROSCHK GMBH [AT/AT]; Bahnhofbichl 13, A-6391 Fieberbrunn (AT).</b></p> <p>(72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (<i>nur für US</i>): <b>EISENREICH, Volker [AT/AT]; Rosenegg 73, A-6391 Fieberbrunn (AT). HANTICH, Gerhard [AT/AT]; Stockerdörfel 25, A-6370 Kitzbühel (AT). HESSE, Ernst [AT/AT]; Reitliftweg 18, A-6391 Fieberbrunn (AT). MÖLLER, Torsten [DE/DE]; Rabenden 71, D-83352 Altenmarkt an der Alz (DE).</b></p> <p>(74) Anwälte: <b>BRAUNEISS, Leo usw.; Landstrasser Hauptstrasse 50, A-1030 Wien (AT).</b></p>		<p>(81) Bestimmungsstaaten: <b>AL, AM, AT, AT (Gebrauchsmuster), AU, AZ, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CZ, CZ (Gebrauchsmuster), DE, DE (Gebrauchsmuster), DK, DK (Gebrauchsmuster), EE, ES, FI, FI (Gebrauchsmuster), GB, GE, HU, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SK (Gebrauchsmuster), TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, ARIPO Patent (KE, LS, MW, SD, SZ, UG), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</b></p> <p><b>Veröffentlicht</b> <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i></p>	
<p>(54) Titel: <b>TOPICALLY APPLIED PHARMACEUTICAL COMPOSITION, METHOD OF PREPARING IT AND ITS USE</b></p> <p>(54) Bezeichnung: <b>TOPISCH APPLIZIERBARE PHARMAZEUTISCHE ZUSAMMENSETZUNG, VERFAHREN ZU IHRER HERSTELLUNG UND VERWENDUNG DER ZUSAMMENSETZUNG</b></p> <p>(57) Abstract</p> <p>Described is a topically applied pharmaceutical composition containing at least one liquid lipid, at least one active pharmaceutical substance which is soluble in the liquid lipid and resorbed by the skin, and a water-containing gel representing the main constituent of the composition. At least one lipid and at least one active substance are incorporated in the gel and the composition is essentially free of emulsifiers and solid constituents, with the exception of the gelling agents necessary for the formation of the water-containing gel. All the active substances are used in dissolved form, at least one of the active substances being dissolved in the liquid lipid, however, and the lipid containing the active substance is incorporated as such as the inner phase in the water-containing gel which forms the outer phase. The composition is also essentially free of surface-active agents. The method of preparing the composition described calls for at least one active substance which is resorbed by the skin to be dissolved in a lipid, preferably to give a concentrated solution, and for this solution then to be incorporated as the inner phase in a hydrogel which forms the outer phase, the hydrogel representing the main constituent of the composition. The composition obtained is highly stable and has good galenical characteristics.</p> <p>(57) Zusammenfassung</p> <p>Eine topisch applizierbare pharmazeutische Zusammensetzung enthält zumindest ein flüssiges Lipid, zumindest einen pharmazeutischen Wirkstoff, der in zumindest einem der flüssigen Lipide löslich ist und von der Haut resorbiert wird, und ein wasserhaltiges Gel, das den Hauptbestandteil der Zusammensetzung bildet, wobei zumindest ein Lipid und zumindest ein Wirkstoff in das Gel eingearbeitet sind und die Zusammensetzung im wesentlichen frei ist von Emulgatoren und festen Bestandteilen, mit Ausnahme zur Bildung des wasserhaltigen Gels nötiger Geliermittel. Alle Wirkstoffe liegen in gelöster Form vor, wobei jedoch zumindest ein Wirkstoff im flüssigen Lipid gelöst ist und dieses den Wirkstoff gelöst enthaltende Lipid als solches als innere Phase in das wasserhaltige Gel als äußere Phase eingearbeitet ist. Die Zusammensetzung ist im wesentlichen auch frei von oberflächenaktiven Substanzen. Ein Verfahren zur Herstellung einer solchen topisch applizierbaren pharmazeutischen Zusammensetzung sieht vor, daß zumindest ein von der Haut resorbierbarer Wirkstoff in einem Lipid, vorzugsweise konzentriert, gelöst wird und daß sodann diese Lösung als innere Phase in ein Hydrogel als äußere Phase eingearbeitet wird, wobei dieses Hydrogel den Hauptbestandteil der Zusammensetzung bildet. Die erhaltene Zusammensetzung hat eine hohe Stabilität und günstige galenische Eigenschaften.</p>			

#### ***LEDIGLICH ZUR INFORMATION***

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AM	Armenien	GB	Vereinigtes Königreich	MX	Mexiko
AT	Österreich	GE	Georgien	NE	Niger
AU	Australien	GN	Guinea	NL	Niederlande
BB	Barbados	GR	Griechenland	NO	Norwegen
BE	Belgien	HU	Ungarn	NZ	Neuseeland
BF	Burkina Faso	IE	Irland	PL	Polen
BG	Bulgarien	IT	Italien	PT	Portugal
BJ	Benin	JP	Japan	RO	Rumänien
BR	Brasilien	KE	Kenya	RU	Russische Föderation
BY	Belarus	KG	Kirgisistan	SD	Sudan
CA	Kanada	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SE	Schweden
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KR	Republik Korea	SG	Singapur
CG	Kongo	KZ	Kasachstan	SI	Slowenien
CH	Schweiz	LJ	Liechtenstein	SK	Slowakei
CI	Côte d'Ivoire	LK	Sri Lanka	SN	Senegal
CM	Kamerun	LR	Liberia	SZ	Swasiland
CN	China	LK	Litauen	TD	Tschad
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	TG	Togo
CZ	Tschechische Republik	LV	Lettland	TJ	Tadschikistan
DE	Deutschland	MC	Monaco	TT	Trinidad und Tobago
DK	Dänemark	MD	Republik Moldau	UA	Ukraine
EE	Estonien	MG	Madagaskar	UG	Uganda
ES	Spanien	ML	Mali	US	Vereinigte Staaten von Amerika
FI	Finnland	MN	Mongolei	UZ	Usbekistan
FR	Frankreich	MR	Mauritanien	VN	Vietnam
GA	Gabon	MW	Malawi		

**Topisch applizierbare pharmazeutische Zusammensetzung, Verfahren zu ihrer Herstellung  
und Verwendung der Zusammensetzung**

Die Erfindung bezieht sich auf eine topisch applizierbare pharmazeutische Zusammensetzung, welche enthält:

5      Zumindest ein flüssiges Lipid,  
zumindest einen pharmazeutischen Wirkstoff, der im zumindest einem der flüssigen Lipide löslich ist und von der Haut resorbiert wird,  
10     und ein wasserhältiges Gel, das den Hauptbestandteil der Zusammensetzung bildet,  
wobei zumindest ein Lipid und zumindest ein Wirkstoff in das Gel eingearbeitet sind und die Zusammensetzung im wesentlichen frei ist von Emulgatoren und festen Bestandteilen, mit Ausnahme zur Bildung des wasserhaltigen Gels nötiger Geliermittel.

15     Unter einem wasserhaltigen Gel wird hiebei ein formbeständiges, halbfestes Hydrogel verstanden, das durch Verarbeitung von einem oder mehreren Gelbildnern (oft als Verdickungsmittel bezeichnet) mit Wasser erhalten wird.

20     Eine derartige pharmazeutische Zusammensetzung ist bekannt (DE-A 3,336.047). Die konventionellen halbfesten Zubereitungsformen von topisch applizierbaren pharmazeutischen Darreichungsformen umfassen im wesentlichen Hydrogele bzw. Lipogele, Emulsionen, Salben und Liposomenzubereitungen. Diese üblichen Zubereitungen sind zumeist mit Nachteilen verschiedenster Art behaftet und zwar:

25     Hydrogele wirken auf die Haut oft austrocknend, was bedingt ist durch den zumeist hohen Anteil an leichtflüchtigen organischen Lösungsmitteln, insbesondere Alkoholen.

30     Emulsionen enthalten ein Allergiepotential durch den Gehalt an Emulgatoren, so daß Irritationen der Haut hervorgerufen werden können.

35     Salben bzw. Lipogele weisen zumeist zu fette Grundlagen auf, die nur langsam in die Haut einziehen und oft durch Verfettung der Umgebung (Kleidung usw.) störend wirken.

40     Liposomenzubereitungen sind durch einen relativ geringen Beladungsgrad der Liposomen limitiert.

45     Anderseits ist es aber erwünscht, zahlreiche Wirkstoffe topisch zu applizieren. Dies gilt z.B. für Antirheumatika, Lokalanaesthetika, Antiallergika, durchblutungsfördernde Substanzen usw. Aus den oben erwähnten Gründen stellt es sich jedoch als schwierig dar, den Wirkstoff in eine Trägersubstanz einzuarbeiten, welche zugleich günstige pharmazeutische wie kosmetische Eigenschaften besitzt. So muß z.B. die Freisetzung des Wirkstoffes aus der Arzneiform gewährleistet sein (zumeist ist die Freisetzung auch noch rasch gewünscht), aber auch die Stabilität des Wirkstoffes und der Arzneiform selbst. Weitere Forderungen sind angenehme Applikation, schnelles Einziehen in die Haut und Vermeidung von Hautirritationen.

Die geschilderten Schwierigkeiten stellen sich in hohem Maße z.B. für das nichtsteroidale Antirheumatikum Ibuprofen, da dieser Wirkstoff eine starke Tendenz zur Rekristallisation auch aus organischen Medien aufweist. Daher wurde bereits vorgeschlagen, diesen Wirkstoff in eine geeignete Matrix einzuarbeiten. Hierzu ist es 5 bekannt, z.B. Benzylalkohol (GB-A 2 236 250) oder Menthol (WO 91/04733) einzusetzen. Die so erhaltenen Arzneiformen konnten jedoch ebenfalls aus den oben angeführten Gründen nicht völlig befriedigen. Ähnliches gilt für die eingangs erwähnte topisch 10 applizierbare pharmazeutische Zusammensetzung (DE-A 3 336 047), welche ebenfalls als Wirkstoff u.a. Ibuprofen einsetzt, wobei der Wirkstoff in Kombination mit einem wasserlöslichen, flüchtigen Niederalkanol, Wasser, einem gegebenenfalls 15 selbstemulgierenden Lipid und einem Gelgerüstbildner eingesetzt wird.

Es besteht daher das Bedürfnis, eine topisch applizierbare pharmazeutische Zusammensetzung der eingangs erwähnten Art zu schaffen, welche die geschilderten Nachteile vermeidet und universell einsetzbar ist, so daß je nach Bedarf eine effektive 20 Therapie unter Vermeidung hoher Blutspiegel möglich ist. Insbesondere soll gewährleistet sein, daß der pharmazeutische Wirkstoff zwar aus der Arzneiform nach deren Applikation leicht freigesetzt wird, so daß er von der Haut rasch aufgenommen (resorbiert) werden kann, anderseits aber in der Arzneiform stabil und frei von Rekristallisation gehalten ist. Weitere Anforderungen sind, wie bereits erwähnt, daß die Zusammensetzung auf die Haut 25 nicht austrocknend wirken und Hautirritationen vermeiden soll. Die Erfindung löst diese Aufgabe dadurch, daß alle Wirkstoffe in gelöster Form vorliegen, wobei jedoch zumindest ein Wirkstoff im flüssigen Lipid in gelöster Form vorliegt und daß dieses den Wirkstoff gelöst enthaltende Lipid als solches als innere Phase in das wasserhaltige Gel als äußere Phase eingearbeitet ist, und die Zusammensetzung im wesentlichen frei ist von 30 oberflächenaktiven Substanzen. Eine solche Zusammensetzung kann als "Dispersionsgel" bezeichnet werden. Sie stellt ein Zweiphasensystem dar, welches eine in einer wässrigen Gelphase verteilte Lipidphase aufweist. In dieser Lipidphase sind ein oder mehrere Wirkstoffe gelöst, was günstige Penetrationseigenschaften für den Wirkstoff ergibt. Vorteilhaft ist hiebei auch, daß wesentlich höhere Wirkstoffkonzentrationen am Wirkort 35 erzielbar sind, als dies bei konventionellen dermalen Darreichungsformen vorliegt. Dies läßt sich dadurch erklären, daß - im Vergleich zu z.B. Emulsionen oder Salben - die erfindungsgemäße Zusammensetzung mit einem viel geringeren Fettanteil auskommt. Bei gleicher Wirkstoffkonzentration (die Gesamtzubereitung betreffend) ist bei der erfindungsgemäßen Zusammensetzung nach erfolgter Applikation auf der Haut und Verdunsten der äußeren wässrigen Phase der Wirkstoff wesentlich konzentrierter vorhanden als bei konventionellen Zweiphasensystemen, und er steht entsprechend dem 1. Fick'schen Diffusionsgesetz in größerem Maße zur Resorption zur Verfügung.

Beispielsweise einsetzbare lipidlösliche Wirkstoffe sind Prednisolon, Fluocortolon, Triamcinolon, Hydrocortison, Fusidinsäure, Clotrimazol, Ciclopiroxolamin, Tolnaftat, Amphotericin B, Dithranol, Vitamin A, Vitamin E, Benzoylperoxid, Hexetidin, Estradiol, Bufexamac, Diclofenac, Ketoprofen, Piroxicam, Indometacin, Flufenaminsäure, Felbinac, 5 Hydroxyethylsalicylat, Etofenamat, Naproxen, Polidocanol, Nicotinsäurebenzylester oder Ethylenglycolmonosalicylat, vor allem aber das nichtsteroidale Antirheumatikum Ibuprofen, insbesondere S(+)-Ibuprofen, welches auch in handelsüblicher Pharmareinheit, also mit einem geringen Anteil an R(-)-Ibuprofen eingesetzt werden kann. Letzterer Wirkstoff, aber auch andere bei der erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzung 10 einsetzbare Wirkstoffe haben den Nachteil einer schlechten Löslichkeit sowie eine starke Tendenz zur Rekristallisation, auch aus zahlreichen organischen Medien. Es hat sich nun in überraschender Weise gezeigt, daß solche heikle Wirkstoffe, insbesondere S(+)-Ibuprofen, welches im Vergleich zu racemischem Ibuprofen eine doppelt so starke analgetische bzw. antiphlogistische Wirkung hat, mit Lipiden Lösungen von solcher Stabilität bildet, daß im in 15 die Hydrogelphase eingearbeiteten Zustand sogar im Vergleich zu herkömmlichen Emulsionen wesentlich größere Tröpfchengrößen der inneren Phase (d.i. die den Wirkstoff enthaltende Phase) tolerierbar sind, ohne daß Rekristallisationserscheinungen auftreten. Die Größe solcher dispergierter Tröpfchen des den Wirkstoff bzw. die Wirkstoffe enthaltenden flüssigen Lipids beträgt bis zu 60 µm, wogegen die übliche Größe von 20 Emulsionströpfchen in dermalen Zubereitungen im Nanometerbereich liegt.

Zudem ermöglicht es die Erfindung in einfacher Weise, den Wirkstoff bzw. die Wirkstoffe in der Lipidphase in hochkonzentrierter Form, vorzugsweise in übersättigter Lösung, einzubringen.

Dadurch, daß die erfindungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzung im 25 wesentlichen frei ist von Emulgatoren, werden deren nachteilige Einflüsse (Allergiepotential) mit Sicherheit vermieden. Analoges gilt für die Freiheit von oberflächenaktiven Substanzen und auch für die Freiheit von festen Bestandteilen, denn alle Wirkstoffe liegen in gelöster Form vor und das Lipid oder die Lipide ist (sind) flüssig. Das die äußere Phase bildende wasserhältige Gel ist nur halbfest und enthält mit Ausnahme der festen Verdickungsmittel 30 keine festen Bestandteile.

Dadurch, daß das den Wirkstoff gelöst enthaltende Lipid als solches, d.h. ohne Veränderung seines Charakters, etwa durch Formulierung einer Emulsion durch Zugabe von Wasser (WO 93/18752), in das wasserhältige Gel eingearbeitet ist, werden auf Veränderungen des Lipids entfallende Arbeitsschritte und damit verbundene Kosten 35 eingespart.

Gemäß einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung ist die pharmazeutische Zusammensetzung auch im wesentlichen frei von flüchtigen organischen Lösungsmitteln

und bzw. oder im wesentlichen frei von flüchtigen niederen Alkanolen und bzw. oder frei von mit Wasser mischbaren Cosolventien, wie z.B. Propylenglycol, Glycerin oder niedermolekulare flüssige Polyole, Polyethylenglycol..

Der Ausdruck „im wesentlichen“ soll bedeuten, daß geringe Gehalte der erwähnten Zusätze, z.B. Alkohol, tolerabel sind, solange sie die erwähnten wesentlichen galenischen Vorteile der erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzung nicht beeinträchtigen. Durch die Freiheit an den erwähnten Zusatzsubstanzen bietet sich die Möglichkeit für die Herstellung von hypoallergenen Zubereitungen und weiters kommen die eingangs erwähnten günstigen Eigenschaften am besten zur Wirkung. Trotz des Verzichtes auf flüchtige organische Lösungsmittel tritt kein unangenehmes Gefühl an der Haut und auch keine Überfettung derselben auf, offenbar bedingt durch die Eigenschaften des Gels, welches den im Lipid genannten Wirkstoffanteil enthält. Günstig ist im Rahmen der Erfindung ein hoher Wasseranteil der Zubereitung, der bis 90 Gew.-% (bezogen auf die Gesamtmenge) betragen kann. Trotz dieses hohen Wassergehaltes zeigt die erfindungsgemäße Zusammensetzung rückfettende Eigenschaften, d.h., das Gel wird von der Haut schnell aufgenommen und verursacht eine angenehmes Gefühl beim Patienten. Der pH-Wert der Zusammensetzung kann ohne Schwierigkeiten im physiologischen Bereich, d.h. zwischen 5 und 6 liegen.

Selbst bei völliger Emulgatorfreiheit und Freiheit an oberflächenaktiven Substanzen zeigt sich in überraschender Weise, daß das "disperse" System, welches das den Wirkstoff enthaltende Lipid mit dem Hydrogel bildet, stabil in jeder Beziehung ist.

Für die flüssige Lipidphase eignen sich im Rahmen der Erfindung zahlreiche natürliche und künstliche Fette bzw. Öle, insbesondere Ricinusöl und bzw. oder Mandelöl und bzw. oder Sesamöl und bzw. oder mittelkettige Triglyceride und bzw. oder Mischungen dieser Substanzen.

Zur Herstellung eines alkoholfreien Gels können zahlreiche bekannte Gelbildner eingesetzt werden, wie Hydroxyethylzellulose und bzw. oder Hydroxypropylzellulose und bzw. oder Polymere der Acrylsäure, wie sie z.B. unter dem Handelsnamen „Carbopol“ (reg. Warenzeichen) bekannt sind.

Wie bereits erwähnt, ist es günstig, wenn der Wasseranteil der Zusammensetzung hoch, etwa bis 90 Gew.-% ist. Trotz des vorliegenden Überschusses am Nichtlösemittel Wasser kristallisiert der Wirkstoff im Gel nicht aus.

Im Rahmen der erfindungsgemäßen Zusammensetzung besteht auch die Möglichkeit, zusätzlich zu dem im Lipid gelösten Wirkstoff bzw. den dort gelösten Wirkstoffen zumindest einen Wirkstoff einzusetzen, der nicht in im Lipid gelöster Form im Gel vorliegt, sondern z.B. in in der wässrigen Gelphase gelöster Form. Dies ergibt neben dem Einsatz fettlöslicher Arzneistoffe die Möglichkeit des zusätzlichen Einsatzes

- 5 -

wasserlöslicher Wirkstoffe in die äußere Gelphase. Auch für diese zusätzlichen Wirkstoffe gilt, daß die hautfreundlichen, rückfettenden, schnell einziehenden und kosmetisch angenehmen Eigenschaften des Dispersionsgels genutzt werden. Beispiele für derartige wasserlösliche Wirkstoffe sind Gentamycin, Neomycin, Bacitracin, Clindamycin, 5 Erythromycin, Aciclovir, Vidorabin, Dexpanthenol, Allantoin oder Hirudin. Selbstverständlich können mehrere Arzneistoffe mit unterschiedlichen Lösungseigenschaften in der öligen Phase eingebracht sein und - wie erwähnt - auch zusätzlich in der wässrigen Phase.

Das erfindungsgemäße Verfahren zur Herstellung einer erfindungsgemäßen topisch applizierbaren pharmazeutischen Zusammensetzung der oben beschriebenen Art 10 kennzeichnet sich dadurch, daß zumindest ein von der Haut resorbierbarer Wirkstoff in einem Lipid, vorzugsweise konzentriert, gelöst wird und daß sodann diese Lösung als innere Phase in ein Hydrogel als äußere Phase eingearbeitet wird, wobei das Hydrogel den Hauptbestandteil der Zusammensetzung bildet. Diese Arbeitsvorgänge bereiten im Prinzip keine Schwierigkeiten und können mit üblichen Apparaten ausgeführt werden. Zweckmäßig 15 erfolgt der Lösevorgang unter Erwärmung, die abgekühlte Lösung wird anschließend in das Hydrogel eingearbeitet. Die Erwärmung braucht nur mäßig zu sein, um die Lösung des Wirkstoffes bzw. der Wirkstoffe im Lipid bzw. in der Lipidkombination zu begünstigen, sie soll nicht zu hoch sein, um thermische Schädigungen insbesondere der Wirkstoffe zu vermeiden.

20 Die Einarbeitung der Lösung in das Gel erfolgt durch Mischen bis zur Erreichung des gewünschten Dispersionsgrades, zweckmäßig mittels konventioneller Salbenkessel bzw. Salbenanlagen (z.B. solche der Firmen Fryma, Brogli, Suter). Der Dispersionsgrad bzw. die Größe der wirkstoffhaltigen Fett- bzw. Ölteilchen wird entscheidend durch die Wahl des Dispergierungswerkzeuges bestimmt. Hochtourige Werkzeuge (Homogenisatoren) 25 erbringen Partikelgrößen bis 15 µm, während einfache Mischer (z.B. Schaufelmischer) Tröpfchengrößen bis 60 µm erzielen.

Die im Gel dispergierten wirkstoffhaltigen Lipidpartikel haben in der Regel kugelähnliche Gestalt, sie werden daher im folgenden als „Liposphären“ bezeichnet.

30 Eine topisch applizierbare pharmazeutische Zusammensetzung der erfindungsgemäßen Art eignet sich insbesondere für die Zubereitung von Dermatika oder von Mitteln mit antiinflammatorischer Wirkung, insbesondere Rheumamitteln; darüber hinaus von Wundheilmitteln, hypoallergenen Kosmetika, hypoallergenen Dermatika, dermalen Vitaminpräparaten, Aknetherapeutika, Antimykotika, Antibiotika, Antipsoriatika, 35 Corticoidpräparaten und Antipruritika, weiters, insbesondere mit Ibuprofen, vorzugsweise S(+)-Ibuprofen als Wirkstoff, zur Behandlung von Neurodermatitis.

Im folgenden wird die Erfindung anhand von Beispielen näher beschrieben:

**Beispiel 1:**

15,0 g S(+)-Ibuprofen werden unter Erwärmen in 300,0 g Ricinusöl unter Ausschluß von Kristallbildung gelöst. Die erkalte hochkonzentrierte Lösung wird anschließend in 2650 g 5 1%iges Polyacrylatgel (bekannt unter dem Handelsnamen „Carbopol 940 NF“) in einem Labor-Salbenmischer (Fa. Haagen & Rinau) ohne Homogenisator eingearbeitet. Der pH-Wert des erhaltenen Gels beträgt 5,5. Die durchschnittliche Partikelgröße der „Liposphären“ beträgt 20-30 µm.

**Beispiel 2:**

7,5 kg S(+)-Ibuprofen werden unter Erwärmen in 15 kg mittelkettigen Triglyceriden (bekannt 10 unter dem Handelsnamen „Miglyol 812“) unter Ausschluß von Kristallbildung gelöst. Die erkalte hochkonzentrierte Lösung wird anschließend in 277,5 kg 1%iges Polyacrylatgel (bekannt unter dem Handelsnamen „Carbopol 980 NF“) in einer Salbenanlage (Fa. Brogli) mittels Homogenisator eingearbeitet. Der pH-Wert des erhaltenen Gels beträgt 5,5. Die durchschnittliche Partikelgröße der „Liposphären“ beträgt 5-10 µm.

**Beispiel 3:**

20,0 g Phenylsalicylat werden in 100,0 g mittelkettigen Triglyceriden (bekannt unter dem Handelsnamen „Tegosoft CT“) gelöst und die entstandene Lösung in 880,0 g 1%iges 15 Polyacrylatgel (bekannt unter dem Handelsnamen „Carbopol 980“) unter Einsatz eines Homogenisators eingearbeitet. Der pH-Wert des erhaltenen Gels beträgt 5,9. Die durchschnittliche Partikelgröße der „Liposphären“ beträgt 5-10 µm.

**Beispiel 4:**

10,0 g Vitamin E-acetat werden in 100,0 Neutralöl (bekannt unter dem Handelsnamen „Miglyol 812“) gelöst und die entstandene Lösung mittels Homogenisator in 890,0 g 1%iges 25 Polyacrylatgel (bekannt unter dem Handelsnamen „Carbopol 980“) eingearbeitet. Der pH-Wert des erhaltenen Gels beträgt 5,8. Die durchschnittliche Partikelgröße der „Liposphären“ beträgt 5-15 µm.

**Beispiel 5:**

23,0 g Nicotinsäurebenzylester werden in 117,0 g Mandelöl gelöst und die entstandene Lösung mittels Homogenisator in 860,0 g 1%iges Polyacrylatgel (bekannt unter dem 30 Handelsnamen „Carbopol 980“) eingearbeitet. Der pH-Wert des erhaltenen Gels beträgt 5,85. Die durchschnittliche Partikelgröße der „Liposphären“ beträgt 5-15 µm.

**Beispiel 6:**

20,0 g Vitamin A-acetat werden in 100,0 Avocadoöl gelöst und die entstandene Lösung in 35 880,0 g 1%iges Polyacrylatgel (bekannt unter dem Handelsnamen „Carbopol 980“) mittels Homogenisator eingearbeitet. Der pH-Wert des erhaltenen Gels beträgt 5,9. Die durchschnittliche Partikelgröße der „Liposphären“ beträgt 5-15 µm.

**Beispiel 7:**

5,0 g Hexetidin reinst werden in 115,0 g mittelkettigen Triglyceriden (bekannt unter dem Handelsnamen „Tegosoft CT“) gelöst. 15,0 g Allantoin werden mit 35,0 g Methylcellulose (bekannt unter dem Handelsnamen „Methocel E 10 MCR Premium“) und 830,0 g Wasser 5 zu einem Hydrogel verarbeitet, wobei das Allantoin gelöst wird. Beide Phasen werden mittels Homogenisator miteinander vereinigt. Der pH-Wert des erhaltenen Gels beträgt 6,78. Die durchschnittliche Partikelgröße der „Liposphären“ beträgt 15-20 µm.

**Beispiel 8:**

5,0 g S(+)-Ibuprofen werden unter Erwärmen in 10,0 g Ricinusöl unter Ausschluß von 10 Kristallisation gelöst. Die erkaltete Lösung wird händisch in 85,0 g 5%iges Hydroxyethylzellulosegel (bekannt unter dem Handelsnamen „Tylose H 4000“) eingearbeitet. Der pH-Wert des erhaltenen Gels beträgt 4,22. Die durchschnittliche Partikelgröße der „Liposphären“ beträgt 15 µm.

**Beispiel 9:**

15 20,0 g Hydroxyethylrutoside werden mit 10,0 g Polyacrylat (bekannt unter dem Handelsnamen „Carbopol 940“) und der entsprechenden Menge Natriumhydroxid zu 850 g Hydrogel mit pH 6,0 verarbeitet, wobei das Hydroxyethylrutosid in eine im Gel gelöste Form übergeführt wird. In 100,0 g Ricinusöl werden 50 g S(+)-Ibuprofen gelöst und die Lösung mittels Homogenisator in die Gelphase eingebracht. Der pH-Wert des erhaltenen Gels 20 beträgt 5,6. Die durchschnittliche Partikelgröße der „Liposphären“ beträgt 15-25 µm.

**Beispiel 10:**

1,0 g Diclofenac-Natrium werden unter leichtem Erwärmen in 10,0 g Ricinusöl gelöst. Die erkaltete Lösung wird anschließend in 89,0 g 1%iges Polyacrylatgel (bekannt unter dem Handelsnamen „Carbopol 980“) eingearbeitet. Der pH-Wert des erhaltenen Gels beträgt 5,6. 25 Die durchschnittliche Partikelgröße der „Liposphären“ beträgt 10-15 µm.

## P a t e n t a n s p r ü c h e :

1. Topisch applizierbare pharmazeutische Zusammensetzung, welche enthält:  
zumindest ein flüssiges Lipid,  
5 zumindest einen pharmazeutischen Wirkstoff, der im zumindest einem der flüssigen Lipide löslich ist und von der Haut resorbiert wird,  
und ein wasserhältiges Gel, das den Hauptbestandteil der Zusammensetzung bildet,  
wobei zumindest ein Lipid und zumindest ein Wirkstoff in das Gel eingearbeitet sind und die Zusammensetzung im wesentlichen frei ist von Emulgatoren und festen Bestandteilen, mit  
10 Ausnahme zur Bildung des wasserhaltigen Gels nötiger Geliermittel,  
dadurch gekennzeichnet, daß alle Wirkstoffe in gelöster Form vorliegen, wobei jedoch zumindest ein Wirkstoff im flüssigen Lipid in gelöster Form vorliegt und daß dieses den Wirkstoff gelöst enthaltende Lipid als solches als innere Phase in das wasserhaltige Gel als äußere Phase eingearbeitet ist, und die Zusammensetzung im wesentlichen frei ist  
15 von oberflächenaktiven Substanzen.
2. Zusammensetzung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß sie im wesentlichen frei ist von flüchtigen organischen Lösungsmitteln.
3. Zusammensetzung nach 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß sie im wesentlichen frei ist von flüchtigen niederen Alkanolen.
- 20 4. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß sie im wesentlichen frei ist von mit Wasser mischbaren Cosolventien, wie z.B. Propylenglycol, Glycerin oder niedermolekularen flüssigen Polyolen, z.B. Polyethylenglycol.
5. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß als flüssiges Lipid Ricinusöl und bzw. oder Mandelöl und bzw. oder Sesamöl und bzw. 25 oder mittelkettige Triglyceride und bzw. oder Mischungen dieser Substanzen eingesetzt sind.
6. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß das Gel Hydroxyethylzellulose und bzw. oder Hydroxypropylzellulose und bzw. oder Polyacrylat enthält.
- 30 7. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß ihr Wasseranteil bis zu 90 Gew.-% (bezogen auf die Gesamtmenge) beträgt.
8. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß zumindest ein Wirkstoff im Lipid hochkonzentriert, vorzugsweise in übersättigter Lösung vorliegt.
- 35 9. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß zusätzlich zumindest ein Wirkstoff in nicht im Lipid gelöster Form im Gel vorliegt, insbesondere in in der wässrigen Gelphase gelöster Form.

10. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß als Wirkstoff Ibuprofen, insbesondere S(+)-Ibuprofen eingesetzt ist.

11. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, daß zumindest ein Wirkstoff ein nichtsteroidales Antirheumatikum ist, z.B.

5 Diclofenac, Ketoprofen, Piroxicam, Indometacin, Flufenaminsäure, Felbinac, Hydroxyethylsalicylat, Etofenamat, Naproxen.

12. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 11, dadurch gekennzeichnet, daß zumindest ein Wirkstoff Prednisolon, Fluocortolon, Triamcinolon, Hydrocortison, Fusidinsäure, Clotrimazol, Ciclopiroxolamin, Tolnaftat, Amphotericin B,

10 Dithranol, Vitamin A, Vitamin E, Benzoylperoxid, Hexetidin, Estradiol, Bufexamac, Polidocanol, Nicotinsäurebenzylester oder Ethylenglycolmonosalicylat ist.

13. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 9 bis 12, dadurch gekennzeichnet, daß zumindest ein Wirkstoff Gentamycin, Neomycin, Bacitracin, Clindamycin, Erythromycin, Aciclovir, Vidarabin, Dexpantenol, Allantoin oder Hirudin ist.

15 14. Verfahren zur Herstellung einer topisch applizierbaren pharmazeutischen Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 13, dadurch gekennzeichnet, daß zumindest ein von der Haut resorbierbarer Wirkstoff in einem Lipid, vorzugsweise konzentriert, gelöst wird und daß sodann diese Lösung als innere Phase in ein Hydrogel als äußere Phase eingearbeitet wird, wobei das Hydrogel den Hauptbestandteil der Zusammensetzung bildet.

20 15. Verfahren nach Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, daß die Lösung des Wirkstoffes im Lipid unter Erwärmung erfolgt und daß die Lösung abgekühlt wird, bevor sie in das Gel eingearbeitet wird.

25 16. Verfahren nach Anspruch 14 oder 15, dadurch gekennzeichnet, daß die Lösung des Wirkstoffes im Lipid bis zur Erreichung einer übersättigten Lösung fortgesetzt wird.

17. Verfahren nach einem der Ansprüche 14 bis 16, dadurch gekennzeichnet, daß das Einarbeiten der Lösung in das Gel durch Mischen bis zur Erreichung des gewünschten Dispersionsgrades erfolgt.

30 18. Verwendung einer topisch applizierbaren pharmazeutischen Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 13 für die Zubereitung eines Dermatikums, insbesondere eines hypoallergenen Dermatikums.

19. Verwendung einer topisch applizierbaren pharmazeutischen Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 13 für die Zubereitung eines antibiotisch wirksamen Dermatikums.

35 20. Verwendung einer topisch applizierbaren pharmazeutischen Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 13 für die Zubereitung eines Mittels mit antiinflammatorischer Wirkung, insbesondere eines Rheumamittels.

- 10 -

21. Verwendung einer topisch applizierbaren pharmazeutischen Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 13 für die Zubereitung eines Wundheilmittels.
22. Verwendung einer topisch applizierbaren pharmazeutischen Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 13 für die Zubereitung eines Mittels gegen Herpes simplex (Fieberbläschen).
23. Verwendung einer topisch applizierbaren pharmazeutischen Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 13 für die Zubereitung eines Hämorrhoidenmittels.
24. Verwendung einer topisch applizierbaren pharmazeutischen Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 13 für die Zubereitung eines Aknetherapeutikums.
- 10 25. Verwendung einer topisch applizierbaren pharmazeutischen Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 13 für die Zubereitung eines Antipsoriatikums.
26. Verwendung einer topisch applizierbaren pharmazeutischen Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 13 für die Zubereitung eines Antimykotikums.
- 15 27. Verwendung einer topisch applizierbaren pharmazeutischen Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 13 für die Zubereitung eines dermalen Glucocorticoid-Präparates.
28. Verwendung einer topisch applizierbaren pharmazeutischen Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 13 für die Zubereitung eines dermalen Vitaminpräparates.
29. Verwendung einer topisch applizierbaren pharmazeutischen Zusammensetzung 20 nach einem der Ansprüche 1 bis 13 für die Zubereitung eines Mittels zur Behandlung von Neurodermatitis.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/AT 96/00048A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
IPC 6 A61K9/06 A61K9/16

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP, A, 0 376 852 (CENTRE INTERNATIONAL DE RECHERCHES DERMATOLOGIQUES) 4 July 1990 see page 2, line 30 - line 32 see page 3, line 3 - line 6 see page 3, line 53 - page 4, line 17 see page 4, line 23 - line 56 see examples 6,7 -----	1-9, 11-29

 Further documents are listed in the continuation of box C. Patent family members are listed in annex.

## \* Special categories of cited documents :

- 'A' document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- 'E' earlier document but published on or after the international filing date
- 'L' document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- 'O' document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- 'P' document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- 'T' later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

- 'X' document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

- 'Y' document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

- 'A' document member of the same patent family

1

Date of the actual completion of the international search

24 June 1996

Date of mailing of the international search report

05.07.96

Name and mailing address of the ISA  
European Patent Office, P.B. 5818 Patenttaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.  
Fax: (+ 31-70) 340-3016

Authorized officer

Ventura Amat, A

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

National Application No  
PCT/AT 96/00048

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
EP-A-376852	04-07-90	LU-A-	87416	10-07-90
		AU-B-	617570	28-11-91
		AU-B-	4730689	05-07-90
		CA-A-	2006834	29-06-90
		DE-T-	68907335	13-01-94
		ES-T-	2034951	16-10-94
		JP-A-	2300116	12-12-90

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Nationales Aktenzeichen  
PCT/AT 96/00048

A KLASSEIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES  
IPK 6 A61K9/06 A61K9/16

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprässtoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole )  
IPK 6 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprässtoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	EP,A,0 376 852 (CENTRE INTERNATIONAL DE RECHERCHES DERMATOLOGIQUES) 4.Juli 1990 siehe Seite 2, Zeile 30 - Zeile 32 siehe Seite 3, Zeile 3 - Zeile 6 siehe Seite 3, Zeile 53 - Seite 4, Zeile 17 siehe Seite 4, Zeile 23 - Zeile 56 siehe Beispiele 6,7 -----	1-9, 11-29

Weitere Veröffentlichungen und der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siche Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

'A' Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonderen bedeutsam anzusehen ist

'E' älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

'L' Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

'O' Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

'P' Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

'T' Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfahrung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

'X' Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfundenscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

'Y' Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfundenscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann nahelegend ist

'a' Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

1

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

Anmeldedatum des internationalen Recherchenberichts

24.Juni 1996

05.07.96

Name und Postanschrift der Internationale Recherchenbehörde  
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patenttaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax (+ 31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Ventura Amat, A

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

nationales Aktenzeichen  
PCT/AT 96/00048

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP-A-376852	04-07-98	LU-A- 87416 AU-B- 617570 AU-B- 4730689 CA-A- 2086834 DE-T- 68907335 ES-T- 2034951 JP-A- 2300116	10-07-90 28-11-91 05-07-90 29-06-90 13-01-94 16-10-94 12-12-90